



---

UNIVERSIDAD DE CASTELLÓN

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:**

“Estudio piloto comparativo del efecto del ejercicio físico en pacientes con cáncer ginecológico”

Presentado por **Marta Campos Mena** (al235222@uji.es)

Para optar al Grado de Medicina

Por la Universidad Jaume I

Dirigido por **José Antonio Lluca Abella** (llueca@uji.es)

Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica Abdomino-Pélvica  
(UMCOAP)

Hospital General Universitario de Castellón



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su AUTORIZACIÓN para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y CERTIFICA que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

**TÍTULO DEL TFG:** Estudio piloto comparativo del efecto del ejercicio físico en pacientes con cáncer ginecológico

**ALUMNO/A:** Marta Campos Mena

**DNI:** 20902954W

**PROFESOR/A TUTOR/A:** José Antonio Lluca Abella

Fdo (Tutor/a): .....

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>LOCALIZACIÓN TUMORAL</b>     | Tumores ginecológicos  |
| <b>ESTADIO</b>                  | Cualquier estadio en fase de remisión  |
| <b>TRATAMIENTO</b>              | Entrenamiento físico dirigido  |
| <b>DURACIÓN DEL TRATAMIENTO</b> | 1 año  |
| <b>TIPO DE ESTUDIO</b>          | Estudio piloto prospectivo, aleatorizado, no enmascarado   |
| <b>PROMOTOR</b>                 | Servei d'Esports de la Universitat Jaume I   |
| <b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>   | Carlos Hernando Domingo  |
| <b>COINVESTIGADORES</b>         | Dr. José Antonio Lluca Abella<br>Sr. Vicente José Porcar Blanch<br>Dr. Rafael Ballester Arnal<br>Dra. Raquel del Moral Rodríguez<br>Dra. Blanca Segarra Vidal<br>Dra. Yasmine Maazouzi<br>Sra. Marta Campos Mena   |
| <b>ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO</b>  | Dr. Javier Escrig Sos  |
| <b>LOCALIZACIÓN</b>             | Servei d'Esports de la Universitat Jaume I   |
| <b>SERVICIOS</b>                | Servei d'Esports de la Universitat Jaume I<br>Departamento de Psicología de la<br>Universitat Jaume I<br>Facultad Ciencias de la Salud de la<br>Universitat Jaume I<br>Unidad Multidisciplinar de Cirugía Oncológica<br>Abdomino-Pélvica (UMCOAP) del Hospital<br>General Universitario de Castellón (HGUCS) |
| <b>DATA MANAGER</b>             | Sra. Marta Campos Mena   |
| <b>CALENDARIO</b>               | Puesta en marcha: Enero 2017<br>Inicio reclutamiento: Noviembre 2016<br>Fin reclutamiento: Enero 2017<br>Fin seguimiento: Enero 2018   |

# RESUMEN

## **Introducción**

A pesar del éxito en las técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer, la prevención primaria del cáncer constituye un área de gran interés. Hasta ahora, se han identificado numerosos factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer y sobre los cuales podemos actuar. Entre éstos, se incluyen la conducta sexual, la adicción a drogas, el tabaco, la obesidad, la baja ingesta de verduras y frutas y la inactividad física.

## **Objetivo principal**

Valorar el efecto del ejercicio físico sobre la calidad de vida en pacientes que han sobrevivido a un cáncer ginecológico.

## **Diseño**

Ensayo clínico piloto de casos consecutivos, controlado, y no enmascarado para valorar el efecto del ejercicio físico sobre la calidad de vida en pacientes que han sobrevivido a un cáncer ginecológico. El estudio incluirá dos grupos de pacientes (N=20 pacientes en total): 1) grupo experimental y 2) grupo control. El grupo experimental recibirá un entrenamiento físico dirigido por un entrenador personal. Se evaluará: calidad de vida (FCT-G), autoestima (RSEI), imagen corporal (BIS), sexualidad (Índice de Función Sexual Femenina) y capacidad física al inicio, a los 6 meses, y al final del entrenamiento.

**Palabras clave:** Calidad de vida, cáncer ginecológico, actividad física.

# ABSTRACT

## **Introduction**

Despite the significant advances in cancer diagnostic techniques and treatment, cancer prevention is an area of great interest. Numerous risk factors have been associated with cancer development. These include sexual conduct, obesity, low consumption of fruit and vegetables, physical inactivity, tobacco and drug addiction.

## **Aims**

The aim of this study is to assess the effect physical exercise on the quality of life of patients who have survived gynaecologic cancer.

## **Design & methods**

Non-blinded, case-controlled trial in order to evaluate the effect of a physical exercise intervention on the quality of life of gynaecologic cancer patient survivors. Two groups of patients will be included in the study (total N=20): 1) intervention group and 2) control group. The physical exercise intervention will be carried out by a personal trainer. Quality of life, self-esteem, corporal image, sexuality and physical capacity will be measured and evaluated at baseline, at 6 months and post training.

**Keywords:** Quality of life, gynaecologic cancer, exercise.

# EXTENDED SUMMARY

## Introduction

Cancer incidence is growing worldwide, although the number of cancer survivors is increasing significantly. This is due to improvements in diagnostic techniques which allow early diagnosis and novel treatment therapies including surgery, chemotherapy and radiotherapy. Despite major advances in cancer diagnosis and treatment, cancer prevention is an area of great interest for the scientific community as well as for health politics and economy. Numerous risk factors such as sexual conduct, obesity, low consumption of fruit and vegetables, physical inactivity, tobacco and drug addiction have been associated with cancer development. The identification of risk factors and lifestyles associated to cancer development, standard of practice over these risks and education of the population suggest the total number of cancer cases may reduce in the future.

## Primary objective

The aim of this study is to assess the effect physical exercise on the quality of life of patients who have survived gynaecologic cancer.

## Secondary objectives

- To evaluate physical capacity improvements following exercise training.
- To evaluate self-esteem, corporal image and sexuality improvements.
- To collect information and generate recommendations for gynaecological cancer survivors.
- To generate a database that will be useful to carry out future research projects.

## Design & methods

Non-blinded, case-controlled trial in order to evaluate the effect of a physical exercise intervention on the quality of life of breast, endometrial or ovary cancer patient survivors. Two groups of patients will be included in the study (total N=20): 1)

intervention group and 2) control group. At baseline, patients will be randomised into intervention group or control group. The intervention group will receive physical exercise training sessions by a personal trainer. Each training session will have a duration of 1h and will be carried out twice per week for one year. Quality of life, self-esteem, corporal image, sexuality and physical capacity will be measured and evaluated at baseline, at 6 months and post training.

Quality of life will be assessed by using FACT-G Questionnaire (Functional Assessment of Cancer Therapy). This questionnaire assessed quality of life related to health or perceived health with neoplasia. It has 27 items and covers physical wellbeing, social/familiar wellbeing, emotional wellbeing and functional wellbeing.

Self-esteem will be evaluated by using RSEI Questionnaire (Rosenberg Self-Esteem Inventory), which has 10 questions to be answered on a scoring scale of 1 to 4, allowing a minimal score of 10 and a maximal score of 40.

Physical image will be evaluated by using BIS (Body Image Scale), which is comprised of 109 items, which are answered on a scoring scale of 0 (nothing) -3 (a lot).

Sexuality will be evaluated by using Rosen's Feminine Sexual Function Index which is a questionnaire comprised of 19 questions (covering desire, arousal, lubrication, orgasms, satisfaction and pain). Each question has 5 or 6 options and is answered on a scoring scale of 0-5.

Physical capacity will be evaluated by anamnesis and physical exploration, echocardiogram, spirometry, ergometry, densitometry nutritional blood test, haemogram, hemostasia, weight, height, strength, accelerometry and cardiac registry.

**Inclusion criteria**

- Women >18 years who have been provided informed consent
- Have survived a gynaecological cancer
- Two years free of disease
- Ability to perform exercise (15 minutes of walking)
- No hormonal treatment. Two months must have elapsed since start or change or hormonotherapy
- ECOG performance status  $\leq 1$  or Karnofsky scale (KPS)  $< \text{ or } = 70\%$
- Participants may have received either surgical, radiotherapy or chemotherapy treatment.
- All participants must receive and sign informed consent and will receive a copy of this document.



# ÍNDICE

## **1. INTRODUCCIÓN**

- 1.1. Antecedentes
- 1.2. Actividad física

## **2. JUSTIFICACIÓN**

## **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 3.1. Objetivo principal
- 3.2. Objetivos secundarios

## **4. VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN**

- 4.1. Variable principal de valoración
- 4.2. Variables secundarias de valoración

## **5. DISEÑO DEL ESTUDIO**

## **6. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES**

- 6.1. Criterios de inclusión
- 6.2. Criterios de exclusión
- 6.3. Criterios de retirada
- 6.4. Inclusión de mujeres y minorías raciales
- 6.5. Evaluación de la selección
- 6.6. Proceso de consentimiento informado
- 6.7. Pautas de registro

## **7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

### **7.1. Calendario de evaluaciones**

#### **7.1.1. Visita Basal**

#### **7.1.2. A los 6 meses**

#### **7.1.3. Post-entrenamiento**

## **8. PROTOLO DE ENTRENAMIENTO**

### **8.1. Entrenamiento**

### **8.2. Calendario de sesiones**

## **9. INTERRUPCIÓN DEL ENTRENAMIENTO**

### **9.1. Interrupción del tratamiento por parte de la propia paciente**

### **9.2. Interrupción del tratamiento por parte del investigador**

## **10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS**

### **10.1. Tamaño muestral**

### **10.2. Aleatorización**

### **10.3. Organización de la Tabla de datos**

### **10.4. Análisis estadístico**

## **11. DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO, CDR Y CONSERVACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN**

### **11.1. Archivos del investigador/Conservación de los documentos**

### **11.2. Documentos originales y datos básicos**

### **11.3. Auditorías e inspecciones**

### **11.4. Cuadernos de recogida de datos**

### **11.5. Confidencialidad de los documentos de estudio y datos de paciente**

### **11.6. Publicación de los datos y protección de secretos comerciales**

## **12. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO Y LUGAR DE REALIZACIÓN**

- 12.1. Confidencialidad de las pacientes
- 12.2. Procedimiento de consentimiento informado
- 12.3. Conformidad administrativa
- 12.4. Enmiendas al protocolo

## **13. UBICACIÓN DEL ESTUDIO Y LUGAR DE REALIZACIÓN**

## **14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

## **15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **16. ANEXO A: CUESTIONARIO FACT-G**

## **17. ANEXO B: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON**

## **18. ANEXO C: ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY/ECOG**

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes

El cáncer constituye la primera causa de muerte en los países industrializados. Se calcula que una de cada cuatro muertes en los EUA es a causa del cáncer. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC), estima que en el mundo se diagnostiquen 14,1 millones de nuevos casos de cáncer al año. Según la misma agencia, se produjeron 8,2 millones de muertes por culpa de esta enfermedad en 2012 y, aproximadamente 32,6 millones de personas vivían con cáncer en todo el mundo.<sup>1</sup>

La incidencia de cáncer en España en el año 2012 fue de 215.534 casos, con una tasa estandarizada por edad de 215 casos anuales de cáncer por cada 100.000 habitantes. Se produjeron 102.762 muertes causadas por el cáncer y 581.688 personas vivieron con la enfermedad en España ese mismo año. Las localizaciones de cáncer más frecuentes en España se reflejan en la *Tabla 1*. El riesgo de desarrollar un cáncer antes de los 75 años para un español es del 25%, es decir, uno de cada cuatro españoles desarrollará un cáncer a lo largo de su vida.<sup>2</sup>

|    | HOMBRES     | MUJERES     | AMBOS SEXOS |
|----|-------------|-------------|-------------|
| 1º | Próstata    | Mama        | Colorrectal |
| 2º | Pulmón      | Colorrectal | Próstata    |
| 3º | Colorrectal | Útero       | Pulmón      |
| 4º | Vejiga      | Pulmón      | Mama        |
| 5º | Estómago    | Ovario      | Vejiga      |

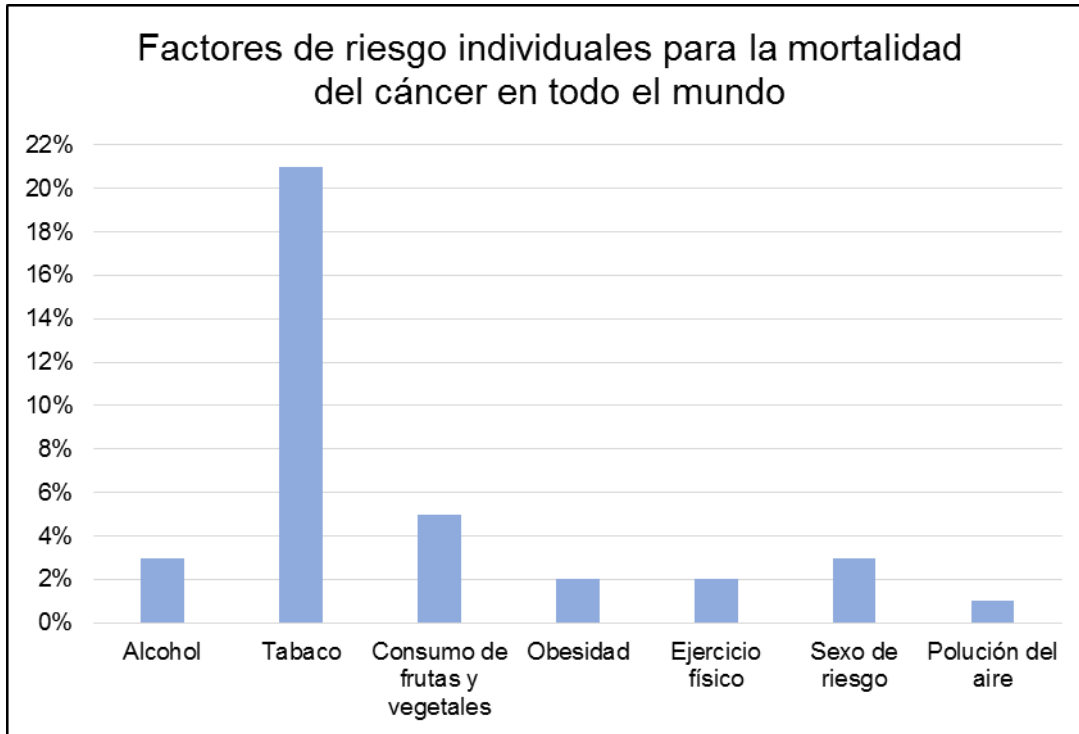
*Tabla 1. Localizaciones de cáncer más frecuentes en España. Fuente: Andersen BL. Psychological interventions for cancer patients to enhance the quality of life.*

Como se ha visto a lo largo de los años, la incidencia del cáncer en todo el mundo crece, aunque también aumenta al mismo ritmo el número de supervivientes a causa de las mejoras en el diagnóstico, en forma de diagnósticos cada vez más precoces y a las nuevas terapias que incluyen la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia.<sup>3</sup>

Como el cáncer se asocia a la edad, la mayor parte de los supervivientes son mayores de 65 años. Además, casi la mitad son supervivientes de cáncer de mama y de próstata. Asimismo, el 10% son supervivientes de cánceres hematológicos, de endometrio y de colon.<sup>4</sup>

A pesar del éxito en las técnicas de diagnóstico y tratamiento del cáncer, la prevención primaria del cáncer constituye un área de gran interés, tanto para la ciencia como para la política sanitaria y la economía de una población.<sup>5</sup>

La identificación de los factores de riesgo y del estilo de vida asociados al desarrollo del cáncer, la educación de la población sobre estos riesgos y la actuación sobre los considerados factores de riesgo, hacen que en un futuro se pueda reducir la cifra total de casos de cáncer. Hasta ahora, se han identificado numerosos factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer y sobre los cuales podemos actuar. Entre éstos, se incluyen la conducta sexual, la adicción a drogas, el tabaco, la obesidad, la baja ingesta de verduras y frutas y la inactividad física (*Figura 1*).<sup>6</sup>



*Figura 1. Riesgos individuales para la mortalidad de todos los cánceres en el mundo. Fuente: Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE, Handman M. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors.*

Al mismo tiempo, también hay evidencia científica que el ejercicio físico puede mejorar el control y la supervivencia global al menos en algunos tipos de cáncer, como sucede con el cáncer de colon y de mama.

Del mismo modo, el ejercicio físico puede mejorar la calidad de vida de los supervivientes del cáncer ayudando a minimizar los efectos secundarios, físicos y psicológicos, producidos por los agresivos tratamientos.<sup>7</sup>

## 1.2. Actividad física

La actividad física se define como cualquier movimiento corporal producido al contraer s músculos esqueléticos. Asimismo, se definen cuatro tipos de actividad física: a) la ocupacional, definida como la actividad física realizada durante el trabajo durante un periodo de tiempo de unas ocho horas y que puede incluir múltiples actividades como caminar, levantarse, etc.; b) la doméstica, definida como la actividad física realizada en casa y que incluye las obligaciones típicas de la limpieza y la atención a los niños; c) la del transporte, que es la actividad física realizada en desplazarse por diferentes motivos como caminar o ir en bicicleta; y la d) la recreativa, que hace referencia a la actividad física realizada por placer y que puede incluir una infinidad de actividades como correr, escalar, nadar, etc. Al mismo tiempo, la actividad física puede ser de diferente intensidad, y entonces encontramos la actividad física suave, moderada o intensa.<sup>8</sup>

Para categorizar objetivamente la actividad física se necesitan definir cuatro variables: la frecuencia, la intensidad, el tiempo dedicado y el tipo de actividad física. La frecuencia se refiere al número de días a la semana en el que se practica actividad física. La intensidad mide cómo es de extenuante la actividad física que realizamos. Para medir la intensidad se introdujo el concepto de MET (equivalente metabólico de gasto de energía) de manera que 1-MET equivale al esfuerzo de estar sentado, y 18-MET equivalen a correr a un ritmo de menos de cinco minutos el kilómetro. El tiempo se mide de acuerdo con el número de horas que dedicamos cada día a la actividad física. El tipo se define por la clase de actividad física que realizamos y que a menudo incluye ejercicios aeróbicos, de flexibilidad, etc. Toda esta categorización objetiva de la actividad física es lo que constituye el principio FITT (Frequency, Intensity, Time and Type) y que servirá para la definición, cuantificación y prescripción del ejercicio físico, tanto para el clínico como para los entrenadores. Asimismo, desde el punto de vista epidemiológico, continuaremos categorizando la actividad física en ocupacional, doméstica, de transporte y recreativa.<sup>9</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

Como resultado de un mejor diagnóstico y tratamiento, más personas sobreviven al cáncer. Sin embargo, la supervivencia del cáncer trae consigo efectos secundarios fisiológicos y psicológicos como atrofia muscular, cambios de peso, disminución de la capacidad aeróbica, disminución de la fuerza y flexibilidad, náuseas, fatiga, depresión y una disminución general de la calidad de vida. La mayoría de estos efectos secundarios parecen favorables a la mejora mediante el ejercicio regular, y la investigación que se ha llevado a cabo con los supervivientes de cáncer indica que el ejercicio puede ser una herramienta eficaz en la rehabilitación de éstos.<sup>10</sup>

Aunque el ejercicio parece tener un efecto positivo en la función fisiológica y psicológica en las personas que se están rehabilitando con el tratamiento del cáncer, hasta la fecha no hay estudios que evidencien el efecto de un programa de ejercicios supervisados sobre las medidas fisiológicas de la capacidad aeróbica, composición corporal, flexibilidad del cuerpo inferior, así como medidas psicológicas de la calidad de vida, energía, fatiga y ansiedad.<sup>11</sup> Además, investigaciones anteriores sobre los efectos del ejercicio para supervivientes de cáncer ha utilizado moderada (65-85% de la frecuencia cardíaca máxima) o alta (80% de la frecuencia cardíaca máxima) intensidades de ejercicio. Así pues, es de interés en este estudio evaluar los efectos del ejercicio de baja/moderada intensidad en pacientes que han sobrevivido a un cáncer ginecológico.<sup>12</sup>



### **3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

El objetivo general del estudio es valorar si la calidad de vida se ve modificada por la realización de ejercicio físico en mujeres que han sobrevivido a un cáncer ginecológico.

#### **3.1. Objetivo principal**

- Valorar el efecto del ejercicio físico sobre la calidad de vida en pacientes que han sobrevivido a un cáncer ginecológico

#### **3.2. Objetivos secundarios**

- Valorar la mejora de la capacidad física con el entrenamiento en este tipo de pacientes.
- Valorar la mejora de autoestima, imagen corporal y sexualidad
- Recoger información y poder generar recomendaciones para las mujeres que han superado un cáncer ginecológico
- Generar una base de datos que permita elaborar futuros trabajos de investigación.

## **4. VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN**

### **4.1. Variable principal de valoración**

El endpoint primario del estudio es la calidad de vida relacionada con la realización de ejercicio físico. Se evaluará a través del cuestionario FACT-G (Functional Assessment of cancer Therapy).

### **4.2. Variables secundarias de valoración**

Los endpoint secundarios son:

- Autoestima (RSEI)
- Imagen corporal (BIS)
- Sexualidad (Índice de Función Sexual Femenina)
- Capacidad física (anamnesis y exploración física, ecocardiograma, prueba ventilatoria, ergometría, densitometría, analítica nutricional, hemograma, hemostasia, peso, talla, fuerza, acelerometría y registro cardiaco)

## **5. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Ensayo clínico piloto de casos consecutivos, controlado, y no enmascarado destinado a hacer una prospección inicial de los valores de las distintas variables, con el fin de calcular un posterior tamaño de muestra acorde a las mínimas diferencias que se consideren importantes, se decide arbitrariamente pero en la línea de este tipo de estudios piloto, que se recluten 10 casos en cada grupo.

El estudio incluirá dos grupos de pacientes (N=20 pacientes en total): 1) grupo experimental y 2) grupo control. Las pacientes serán estratificadas como grupo experimental o como grupo control en el momento de la inscripción. El grupo experimental recibirá un entrenamiento físico dirigido por un entrenador personal. Las sesiones de entrenamiento durarán una hora y se harán con una frecuencia de dos sesiones por semana durante 1 año.

Todas las pacientes serán evaluadas para nuestro objetivo primario (calidad de vida) y secundario (capacidad física, autoestima, imagen corporal y sexualidad) en 3 momentos: pre-entrenamiento, a los 6 meses, y post-entrenamiento.

La calidad de vida será evaluada a través del cuestionario FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy). Se trata de un cuestionario que mide la calidad de vida relacionada con la salud o salud percibida relacionada con neoplasias. Tiene un número total de 27 ítems y sus dimensiones son: bienestar físico, bienestar familiar/social, bienestar emocional y bienestar funcional.

La autoestima se evaluará mediante el cuestionario RSEI (Rosenberg Self-Esteem Inventory), el cual consta de 10 preguntas, puntuables entre 1-4 puntos, lo que permite obtener una puntuación mínima de 10 y máxima de 40. La imagen corporal se evaluará a través de la escala BIS (Body Image Scale), 10 ítems con formato de respuesta en escala de cuatro alternativas, con un rango de 0 ("nada") a 3 ("mucho"). La sexualidad se evaluará mediante el Índice de Función Sexual Femenina de Rosen, un cuestionario que consta de 19 preguntas (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor), cada pregunta tiene 5 ó 6 opciones, asignándoles un puntaje que va de 0-5.

La capacidad física se evaluará a través de: exploración física, ecocardiograma, prueba ventilatoria (respiración funcional), ergometría, densitometría, analítica nutricional, hemograma, hemostasia, peso, talla, fuerza, acelerometría y registro cardíaco.

El ecocardiograma se realizará mediante un ecógrafo, un aparato de diagnóstico que utiliza ondas sonoras de alta frecuencia para generar secuencias de imágenes de órganos. La prueba ventilatoria o espirometría se llevará a cabo mediante un espirómetro, un instrumento de medida usado para determinar los volúmenes y capacidades del pulmón, el cual consta de un sistema de recogida de aire (puede ser de fuelle o campana) y de un sistema de inscripción montado sobre un soporte que se desplaza a la velocidad deseada.

La ergometría se realizará mediante una cinta de correr y un electrocardiógrafo. La densitometría, una prueba para determinar la densidad mineral ósea, se medirá con un densitómetro, un aparato que mide las imágenes y da una cifra de la cantidad mineral ósea por superficie. La analítica nutricional incluirá: colesterol, triglicéridos, CPK, LDH, urea, creatina, sodio, potasio, cloro, proteínas totales, albúmina, GGT, fosfatasa alcalina, GPT, magnesio, glucosa, calcio, bilirrubina total, fósforo, TSH. El hemograma que incluía: leucocitos, hematíes, plaquetas, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos %, linfocitos %, monocitos %, eosinófilos %, basófilos %. La hemostasia incluirá: tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, índice de Quick, INR, fibrinógeno.

El peso se medirá a través de la Bioimpedancia, que sirve para hacer el cálculo de grasa corporal sobre la base de las propiedades eléctrica de los tejidos biológicos y es un método seguro, económico, preciso y no invasivo que proporciona datos sobre la composición corporal de una persona. La talla se medirá con una cinta métrica. La fuerza se medirá con un dinamómetro, una herramienta que, a partir de los cambios en la elasticidad de un muelle con una determinada calibración, permite calcular el peso de un cuerpo o realizar la medición de una fuerza. La acelerometría se medirá con un acelerómetro, un instrumento que cuantifica la magnitud de los cambios de la aceleración del centro de masas del cuerpo durante el movimiento, puede ser usado para medir el nivel de actividad, los patrones de actividad y uso de las calorías de la persona que lo lleva puesto. Por último, el registro cardíaco se medirá con un pulsómetro, un dispositivo de tipo electrónico que se emplea para medir la frecuencia cardíaca, en tiempo real, que presenta una persona.

### **GURPO 1: EXPERIMENTAL**

**Pacientes sobrevivientes a un cáncer de mama, endometrio u ovario con entrenamiento físico dirigido**

Para cada paciente elegida se presentará en el Comité UMCOAP y se deberá alcanzar una decisión unánime asistiendo un oncólogo médico y ginecólogos, en cuanto a la inclusión de la paciente.

### **GURPO 2: CONTROL**

**Pacientes sobrevivientes a un cáncer de mama, endometrio u ovario sin entrenamiento físico dirigido**

Para cada paciente elegida se presentará en el Comité UMCOAP y se deberá alcanzar una decisión unánime asistiendo un oncólogo médico y ginecólogos, en cuanto a la inclusión de la paciente.

#### **Todas las pacientes son evaluadas pre-entrenamiento respecto a:**

- Calidad de vida (FACT-G)
- Autoestima (RSEI)
- Imagen corporal (BIS)
- Sexualidad (Índice de Función Sexual Femenina)
- Capacidad física (anamnesis y exploración física, ecocardiograma, prueba ventilatoria, ergometría, densitometría, analítica nutricional, hemograma, hemostasia, peso, talla, fuerza, acelerometría y registro cardiaco)

**Las pacientes del grupo experimental reciben un entrenamiento físico dirigido**

**Evaluación de todas las pacientes: a los 6 meses y post-entrenamiento**

#### **Endpoint primario**

- Calidad de vida (FCT-G)

#### **Endpoint secundario**

- Autoestima (RSEI)
- Imagen corporal (BIS)
- Sexualidad (Índice de Función Sexual Femenina)
- Capacidad física (anamnesis y exploración física, ecocardiograma, prueba ventilatoria, ergometría, densitometría, analítica nutricional, hemograma, hemostasia, peso, talla, fuerza, acelerometría y registro cardiaco)

## **6. SELECCIÓN DE LAS PACIENTES**

Las pacientes deben satisfacer todas las condiciones siguientes a fin de ser elegibles para la inclusión en el estudio y su participación.

### **6.1. Criterios de inclusión**

- Mujeres >18 años de edad a los que se les haya proporcionado el consentimiento informado
- Haber sobrevivido a cáncer ginecológico
- Dos años libres de enfermedad
- Aptas para realizar ejercicio (15 minutos andando),
- Sin tratamiento hormonal, debe haber transcurrido dos meses desde el inicio o cambio de la hormonoterapia
- Estado de rendimiento ECOG  $\leq 1$  ó escala de Karnofsky (KPS)  $\leq 70\%$
- Las participantes pueden haberse sometido a cualquiera de los tres tipos principales de tratamiento del cáncer (cirugía, radiación y quimioterapia) o a una combinación de los tres.
- Todas las participantes deben de firmar y recibir una copia del formulario de consentimiento informado.

### **6.2. Criterios de exclusión**

- Gestación actual o planificada
- Aspectos físicos que dificulten la deambulaci3n (silla de ruedas, bast3n, etc.)
- Patologías que dificulten la realizaci3n de ejercicio físico (cardiopatías, enfermedades pulmonares, etc.)
- Historia de otros tipos de cáncer en los últimos 2 años
- Recidiva de cáncer o cáncer metastásico.

### **6.3. Criterios de retirada**

Las pacientes serán excluidas o abandonarán su participación en el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Retirada del consentimiento por parte de la paciente
- Intolerancia al entrenamiento
- No cumplimiento del protocolo

Todos los casos de retirada de una paciente del estudio deberán documentarse en el Cuaderno de Recogida de Datos.

### **6.4. Inclusión de mujeres y minorías raciales**

El estudio está abierto a cualquiera sin tener en cuenta la pertenencia étnica. Sin embargo, considerando los cánceres bajo el estudio, sólo las mujeres se reclutarán al estudio.

### **6.5. Evaluación de la selección**

Pacientes con carcinoma de ovario, de endometrio o de mama se identificarán y se les pedirá que participen en el estudio clínico. Todas las pacientes se reclutarán en el HGUCS.

### **6.6. Proceso de consentimiento informado**

Se dará a las pacientes copias de la hoja de información al paciente y consentimiento informado para que lo revisen y firmen si consienten participar en el estudio. El Investigador Principal o los coinvestigadores explicarán la naturaleza, duración, objetivo del estudio, riesgos potenciales, alternativas, y ventajas potenciales y toda otra información contenida en el documento de consentimiento informado. Se informará que se pueden retirar del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo sin perjuicio alguno para el tratamiento de su enfermedad, o cualquier relación que tengan con HGUCS. El Investigador Principal y coinvestigadores, responderán a todas las preguntas y dudas que las pacientes puedan tener sobre su participación en el estudio.

A continuación, el paciente deberá leer (o en su caso, informado de forma oral ante testigos) y firmar un documento de todas las preguntas y dudas que las pacientes puedan tener sobre su participación en el estudio. A continuación, el paciente deberá leer (o en su caso, informado de forma oral ante testigos) y firmar un documento de consentimiento informado que haya sido previamente aprobado. El paciente recibirá una copia del documento de consentimiento informado que ha firmado. El paciente podrá retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que ello afecte a su tratamiento médico ulterior.

La verificación de que el paciente ha otorgado su consentimiento informado por escrito se registrará en el CRD del paciente. Si se duda, en cuanto a la suficiencia de comprensión, se aclarará adicionalmente y se repetirá el cuestionario hasta obtener un resultado satisfactorio. Quien no pueda entender suficientemente los aspectos fundamentales del estudio de investigación, con una razonable capacidad de discusión y educación, no será elegido para la inscripción.

### **6.7. Pautas de registro**

Para registrar a un paciente, el médico responsable del caso se pondrá en contacto con el Data Manager responsable para determinar si la paciente cumple todos los criterios de elegibilidad, y asistir al proceso de consentimiento informado. Después de verificar la elegibilidad y recibir el consentimiento informado firmado, el Data Manager registrará al paciente en el estudio:

- Los pacientes se deben registrar al menos 1 semana antes de la iniciación de la terapia del protocolo.
- Los pacientes deberán firmar un consentimiento informado antes del registro.
- Se confirmará que el paciente reúne todos los criterios de elegibilidad, de exclusión e inclusión para un protocolo.
- Se verificará que todos los test pre-estudio se hayan realizado.
- Si el paciente es adecuado, el Data Manager asignará el Número de identificación de estudio del paciente.



## 7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

### 7.1. Calendario de evaluaciones

| Estudios requeridos <sup>a</sup>   | Evaluación pre-entrenamiento (visita basal) | Evaluación a los 6 meses | Evaluación post-entrenamiento |
|------------------------------------|---|--------------------------|-------------------------------|
| Anamnesis y exploración física     | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| FACT-G                             | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| RSEI                               | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| BIS                                | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Índice de Función Sexual Femenina  | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Ecocardiograma <sup>b</sup>        | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Prueba ventilatoria                | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Ergometría <sup>b</sup>            | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Densitometría                      | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Analítica nutricional <sup>c</sup> | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Hemograma <sup>d</sup>             | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Hemostasia <sup>e</sup>            | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Peso                               | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Talla                              | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Fuerza                             | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Acelerometría                      | ✓   | ✓                        | ✓                             |
| Registro cardíaco <sup>b</sup>     | ✓   | ✓                        | ✓                             |

**a** Se pueden realizar en intervalos más frecuentes a discreción del Investigador Principal la historia y el reconocimiento médico, los estudios hemáticos, bioquímicos y pruebas diagnósticas apropiadas.

**b** La necesidad de pruebas cardíacas se determinará en la consulta con cardiología y se tendrán especialmente en cuenta unas entidades clínicas principales (síndromes coronarios inestables, descompensados CHF, arritmia significativa, enfermedad cardíaca valvular), la capacidad funcional y entidades clínicas intermedias (la angina de pecho suave, MI previo, CHF compensado o previo, diabetes).

**c** La analítica nutricional incluirá: colesterol, triglicéridos, CPK, LDH, urea, creatina, sodio, potasio, cloro, proteínas totales, albúmina, GGT, fosfatasa alcalina, GPT, magnesio, glucosa, calcio, bilirrubina total, fósforo, TSH.

**d** El hemograma incluirá: leucocitos, hematíes, plaquetas, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos%, linfocitos%, monocitos%, eosinófilos%, basófilos%.

**e** La hemostasia incluirá: tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de protrombina, índice de Quick, INR, fibrinógeno.

#### **7.1.1. Visita Basal**

Todas las pacientes serán evaluados por el investigador principal o colaboradores antes de la entrada en el estudio. Se llevará a cabo una explicación del estudio así como de los posibles efectos adversos, y será necesaria la obtención del consentimiento informado del paciente por escrito, antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio. Los pacientes elegibles y que hayan otorgado su consentimiento informado podrán ser incluidos en el estudio

Los procedimientos que forman parte del tratamiento habitual no se consideran procedimientos específicos del estudio y pueden utilizarse para la selección de pacientes, siempre que se hayan realizado dentro del período especificado en el protocolo.

Para la inclusión del paciente en el estudio se realizarán las siguientes pruebas:

- Anamnesis y exploración física
- Cuestionario FACT-G
- Cuestionario RSEI
- Escala BIS
- Índice de Función Sexual Femenina
- Ecocardiograma
- Prueba ventilatoria
- Ergometría
- Densitometría
- Analítica nutricional
- Hemograma
- Hemostasia
- Peso
- Talla
- Fuerza
- Acelerometría
- Registro cardíaco

Todas las exploraciones deberán estar disponibles al menos 7 días antes del entrenamiento.

#### **7.1.2. A los 6 meses**

- Anamnesis y exploración física
- Cuestionario FACT-G
- Cuestionario RSEI
- Escala BIS
- Índice de Función Sexual Femenina
- Ecocardiograma
- Prueba ventilatoria

- Ergometría
- Densitometría
- Analítica nutricional
- Hemograma
- Hemostasia
- Peso
- Talla
- Fuerza
- Acelerometría
- Registro cardíaco

#### **7.1.3. Post-entrenamiento**

- Anamnesis y exploración física
- Cuestionario FACT-G
- Cuestionario RSEI
- Escala BIS
- Índice de Función Sexual Femenina
- Ecocardiograma
- Prueba ventilatoria
- Ergometría
- Densitometría
- Analítica nutricional
- Hemograma
- Hemostasia
- Peso
- Talla
- Fuerza
- Acelerometría
- Registro cardíaco

## **8. PROTOCOLO DE ENTRENAMIENTO**

### **8.1. Entrenamiento**

Se conoce como entrenamiento a la adquisición de habilidades, capacidades y conocimientos como resultado de la exposición a la enseñanza de algún tipo de oficio, carrera o para el desarrollo de alguna aptitud física o mental y que está orientada a reportarle algún beneficio o utilidad al individuo que se somete a tal o cual aprendizaje.

Lo que se pretende es conseguir un desarrollo y formación integral, dotando a la mujer de la mayor autonomía física y reforzando el equilibrio emocional y psicológico a través de la actividad física. Se conseguirá trabajando con actividades muy variadas pero sobretodo con el objetivo de aumentar progresivamente la capacidad aeróbica y la fuerza muscular que conlleva un aumento del tono. Además, teniendo en cuenta sus limitaciones personales y cada situación particular, se ajustará un plan de trabajo personalizado para adecuar las cargas de trabajo a sus condiciones particulares.

Se trabajará tanto al aire libre en las diferentes instalaciones de que se dispone en la UJI como en sala y actividades en el agua. Puntualmente también se podrán planificar actividades en montaña o playa.

## 8.2. Calendario de sesiones

| <b>ENERO<br/>2017</b>                       | <b>FEBRERO<br/>2017</b>                  | <b>MARZO<br/>2017</b>                       | <b>ABRIL<br/>2017</b>                          | <b>MAYO<br/>2017</b>                           | <b>JUNIO<br/>2017</b>                      |
|---|--|---|--|--|--|
| Días:<br>24, 26, 31                         | Días:<br>2, 7, 9, 14, 16,<br>21, 23, 28  | Días:<br>2, 7, 9, 14,<br>16, 28, 30         | Días:<br>4, 6, 11, 13,<br>25, 27               | Días:<br>2, 4, 9, 11,<br>16, 18, 23,<br>25, 30 | Días:<br>1, 6, 8, 13,<br>15, 20, 22,<br>27 |
| <b>JULIO<br/>2017</b>                       | <b>SEPTIEMBRE<br/>2017</b>               | <b>OCTUBRE<br/>2017</b>                     | <b>NOVIEMBRE<br/>2017</b>                      | <b>DICIEMBRE<br/>2017</b>                      | <b>ENERO<br/>2018</b>                      |
| Días:<br>4, 6, 11, 13,<br>18, 20, 25,<br>27 | Días:<br>5, 7, 12, 14,<br>19, 21, 26, 28 | Días:<br>3, 5, 10, 17,<br>19, 24, 26,<br>31 | Días:<br>2, 7, 9, 14,<br>16, 21, 23,<br>28, 30 | Días:<br>5, 7, 12, 14,<br>19, 21               | Días:<br>9, 11, 16,<br>18, 23, 25,<br>30   |

Se realizarán entrenamientos 2 días a la semana (martes y jueves) en horario de 18:00 a 19:00 horas. Durante la duración de 1 año habrá un total de 87 sesiones de entrenamientos.

## 9. INTERRUPCIÓN DEL ENTRENAMIENTO

### 9.1. Interrupción del entrenamiento por parte de la propia paciente

Incluso cuando una paciente acepta participar en el estudio, ella puede revocar su consentimiento en cualquier momento. Si la paciente deja el entrenamiento pero permite al médico enviar información de seguimiento, podría seguir teniendo un seguimiento clínico según la organización del estudio. De forma alternativa, podría elegir no tener nada que ver con el estudio, con lo cual, el investigador principal o los investigadores tendrían que conseguir la revocación por escrito de la paciente para participar en el estudio.

## 9.2. Interrupción del entrenamiento por parte del investigador

El investigador puede necesitar que una paciente interrumpa el entrenamiento de estudio en el caso de uno de los siguientes supuestos:

- La paciente desarrolla acontecimientos adversos graves (AAG) o muy graves que no tolera, o que no se puede controlar con medicación: Deterioro de la salud de la paciente.
- La paciente es incapaz de cumplir los requisitos del estudio.

Si se produce la interrupción del entrenamiento, la paciente continuará con seguimiento clínico según el calendario del estudio. Se rellenará un Formulario de interrupción del estudio por el investigador principal.

## 10. CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

### 10.1. Tamaño muestral

Al tratarse de un estudio piloto destinado a hacer una prospección inicial de los valores de las distintas variables, con el fin de calcular un posterior tamaño de muestra acorde a las mínimas diferencias que se consideren importantes, se decide arbitrariamente pero en la línea de este tipo de estudios piloto, que se recluten 10 casos en cada grupo.

### 10.2. Aleatorización

Las pacientes serán asignadas a cada uno de los dos grupos, control (C) y experimental (E), siguiendo el método simple probabilístico de asignación aleatoria (todas tendrán la misma probabilidad de pertenecer a cualquiera de los dos grupos), en orden a su llegada, y a sobres cerrados, que contendrán la siguiente secuencia:

C E E C E C E C E C C E C C E E C E C E

### 10.3. Organización de la Tabla de datos

Al tratarse de un estudio de medidas en serie, es decir, distintas variables que se miden en tres ocasiones a lo largo del tiempo, la organización de los datos será la siguiente:

| GRUPO | PACIENTE | x <sub>1</sub> | x <sub>2</sub> | x <sub>3</sub> | ... |
|-------|----------|----------------|----------------|----------------|-----|
| C     | 1        | 0              | 20             | 150            |     |
| C     | 1        | 6              | 22             | 188            |     |
| C     | 1        | 12             | 35             | 192            |     |
| E     | 2        | 0              | 18             | 148            |     |
| E     | 2        | 6              | 25             | 175            |     |
| E     | 2        | 12             | 32             | 181            |     |
| ⋮     | ⋮        | ⋮              | ⋮              | ⋮              |     |

Según las necesidades del análisis la tabla podrá ser reestructurada desde este formato vertical a un formato horizontal:

| GRUPO | PACIENTE | x <sub>1_t0</sub> | x <sub>1_t6</sub> | x <sub>1_t12</sub> | x <sub>2_t0</sub> | x <sub>2_t6</sub> | x <sub>2_t12</sub> | ... |
|-------|----------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-----|
| C     | 1        | 20                | 22                | 35                 | 150               | 188               | 192                |     |
| E     | 2        | 18                | 25                | 32                 | 148               | 175               | 181                |     |
| ⋮     | ⋮        | ⋮                 | ⋮                 | ⋮                  | ⋮                 | ⋮                 | ⋮                  |     |



#### 10.4. Análisis estadístico

Las medidas de interés para el análisis estadístico serán las siguientes:

- Valor mínimo y Tiempo de pico mínimo.
- Valor máximo y Tiempo de pico máximo
- Diferencia entre la primera y última observación
- Porcentaje de cambio entre la última y primera observación
- Máxima diferencia con la primera observación
- Porcentaje de la máxima diferencia con la primera observación

El test utilizado para el estudio de asociación entre variables será una regresión lineal múltiple. La regresión trata de expresar mediante ecuaciones la asociación existente (mostrar mediante una fórmula matemática cómo varía la variable “y” con cada unidad de aumento de las variables “x<sub>i</sub>”). Además, las ecuaciones obtenidas nos permitirán predecir el valor que tomará la variable “y” en un individuo para el que conocemos las variables “x<sub>i</sub>”. Las variables introducidas pueden ser tanto cuantitativas como cualitativas. En la regresión lineal múltiple todas las variables independientes incluidas en la ecuación quedan “ajustadas entre sí” de modo que el coeficiente que acompaña a cada variable indicará el efecto que tiene exclusivamente dicha variable sobre la variable “y”, eliminando el efecto de cualquier otra variable independiente introducida en la ecuación: sirve por tanto para evitar sesgos por factor de confusión.

Las variables serán las siguientes:

- Variables dependientes (resultados):
  - Calidad de vida
  - Autoestima
  - Imagen corporal
  - Sexualidad
  - Capacidad física

- Variables independientes (causas):
  - Ejercicio físico
  - Tiempo
  - Edad
  - Fumar
  - Nivel de estudios
  - Tipo de tumor
  - Estadiaje
  - Índice de Comorbilidad de Charlson
  - Tratamiento recibido

Para analizar la regresión lineal múltiple se utilizará el coeficiente beta ( $\beta$ ), el cual indica la intensidad y la dirección de la relación entre esa variable independiente (VI) y cada una de las variables dependientes (VD).

## **11. DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO, CRD Y CONSERVACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN**

### **11.1. Archivos del Investigador/Conservación de los Documentos**

El investigador debe mantener un registro adecuado y exacto para permitir que el estudio esté totalmente documentado y para que se puedan verificar posteriormente los datos del estudio. Estos documentos se deben clasificar en dos categorías diferentes (1) el archivo del estudio del investigador y (2) la documentación clínica original del sujeto.

El archivo del estudio del investigador contendrá el protocolo/enmiendas, los cuadernos de recogida de datos y formularios de discrepancias, la autorización del CEIC de referencia, junto con la correspondencia, el modelo de consentimiento informado, los formularios de autorización y otros documentos/correspondencia apropiados.

La documentación clínica original de los pacientes incluiría las historias del hospital/clínicas de los pacientes, las notas del médico y la enfermera, el libro de citas, los informes originales de laboratorio, ECG, patología e informes de evaluaciones especiales, formularios de consentimiento informado firmados, cartas del especialista y formularios de selección e inclusión de los pacientes. El investigador debe archivar estas dos clases de documentos durante período de tiempo que indique el reglamento local.

### **11.2. Documentos Originales y Datos Básicos**

El investigador deberá proporcionar al promotor, cuando lo solicite, los datos básicos requeridos de la documentación del estudio o las historias clínicas. Esto es particularmente importante cuando los CRD son ilegibles o cuando se sospechan errores en la transcripción de los datos. En caso de que se planteen problemas especiales y/o se solicite o exija legalmente una inspección de auditoría, también es necesario tener acceso a los registros completos del estudio, siempre y cuando se proteja la confidencialidad del paciente.

### **11.3. Auditorías e Inspecciones**

El promotor del estudio es el responsable de responder ante posibles auditorías/inspecciones.

### **11.4. Cuadernos de Recogida de Datos**

El investigador principal o un representante autorizado del equipo del estudio, debe cumplimentar y firmar un CRD para cada paciente incluido en el estudio. Si un paciente se retira del estudio, se deberá indicar el motivo en el CRD. Si un paciente se retira del estudio debido a un acontecimiento adverso que limite el entrenamiento, se debe hacer todo lo posible por documentar claramente el resultado.

La gestión de la base de datos podrá generar solicitudes de información adicional que el investigador tendrá obligación de responder confirmando o modificando los datos sobre los que se pregunte. El CRD debe mantenerse actualizado para permitir al

monitor revisar el estado de la paciente durante el transcurso del estudio. Se emplearán procedimientos y controles diseñados para garantizar la confidencialidad de los registros.

Todos los formularios se deben cumplimentar y el investigador debe asegurar que los datos presentados al promotor en los CRD y en todos los informes requeridos son exactos, completos y legibles.

#### **11.5. Confidencialidad de los documentos de estudio y datos de paciente**

El investigador debe asegurar que se mantiene el anonimato de los pacientes, así como la protección de su identidad ante personas no autorizadas. Los pacientes no se identificarán por su nombre, sino por un código de identificación, en los CRD o en otros documentos presentados al promotor. El investigador debe mantener un registro de la inclusión de los pacientes en el que figuren sus códigos, nombre y dirección.

#### **11.6. Publicación de los datos y protección de secretos comerciales**

El promotor se compromete a publicar los resultados del estudio, y presentarlos en reuniones científicas. En conformidad con las normas editoriales y éticas, el promotor fomentará la publicación íntegra del estudio

### **12. ASPECTO ÉTICOS Y CONFORMIDAD ADMINISTRATIVA**

Este ensayo se llevará a cabo de conformidad con el protocolo, los principios éticos que dimanen de la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Seúl, octubre de 2008), la Directriz E6 consolidada de buena práctica clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y los requisitos legales y administrativos aplicables.

### **12.1. Confidencialidad de las pacientes**

Los investigadores y el promotor mantendrán la confidencialidad de todas las pacientes que participen en el ensayo, de conformidad con la BPC de la ICH y la normativa local. El promotor observará las normas estipuladas en la Directiva europea de protección de datos de carácter personal 95/46/CE, las normativas nacionales y las enmiendas posteriores de protección de pacientes relativas al procesamiento de datos personales y el libre movimiento de estos datos.

El investigador debe garantizar que se mantiene el anonimato de las pacientes. En los CRD y otros documentos del estudio se identificará a las pacientes mediante un código de paciente exclusivo. El investigador tendrá que mantener estrictamente confidenciales aquellos documentos pacientes relativas al procesamiento de datos personales y el libre movimiento de estos datos.

El investigador debe garantizar que se mantiene el anonimato de las pacientes. En los CRD y otros documentos del estudio se identificará a las pacientes mediante un código de paciente exclusivo. El investigador tendrá que mantener estrictamente confidenciales aquellos documentos que no vayan a remitirse al promotor (p. ej., documento de consentimiento informado firmado).

De conformidad con la normativa local/directrices de BPC de la ICH, se exigirá que el investigador y el centro permitan a representantes autorizados del promotor, de las autoridades sanitarias y del CEIC acceso directo para examinar las historias clínicas originales de las pacientes con el fin de verificar los procedimientos y datos relacionados con el ensayo. El investigador está obligado a informar a la paciente de que sus registros relacionados con el ensayo serán examinados por los representantes citados anteriormente sin violar la confidencialidad de la paciente.

## **12.2. Procedimiento de consentimiento informado**

Antes de que la paciente participe en el ensayo, el investigador tiene la responsabilidad de obtener su consentimiento otorgado con libertad y por escrito tras haberle explicado los objetivos, métodos, efectos beneficiosos previstos y posibles riesgos del ensayo, y antes de realizar procedimientos de selección específicos del protocolo. El documento de consentimiento informado (CI) por escrito debe redactarse en el idioma local de la población de pacientes potenciales.

A la hora de obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir los requisitos administrativos aplicables y observar la BPC de la ICH y los principios éticos que dimanan de la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Seúl, octubre de 2008) (véase el Apéndice 4, Declaración de Helsinki). El CI y todas sus revisiones deben ser aprobados por el CEIC antes de facilitarse a posibles pacientes.

El consentimiento informado por escrito de la paciente debe obtenerse antes de su participación en el ensayo y documentarse en la historia clínica de la paciente. El CI debe ser firmado y fechado personalmente por la paciente y por la persona que explique el consentimiento informado (no necesariamente el investigador principal, también puede un miembro autorizado del personal médico). El CI firmado original debe conservarse de conformidad con la política del centro y se facilitará una copia a la paciente. La fecha en que se otorgó el consentimiento informado debe registrarse en el CRD.

Si la paciente no sabe leer, ha de haber un testigo imparcial presente durante toda la explicación del consentimiento informado. Este testigo tendrá que firmar el CI una vez que la paciente haya otorgado su consentimiento verbal para participar en el ensayo y, si es posible, firmado el CI. Al firmar el CI, el testigo da fe de que la información que contiene el CI y cualquier otra información escrita se ha explicado de manera apropiada y que, en apariencia, la paciente la ha entendido y que ésta ha otorgado con libertad su consentimiento informado.

### **12.3. Conformidad administrativa**

Antes del inicio del ensayo, y conforme a la normativa local, se remitirá al CEIC para su revisión ética y autorización el protocolo del ensayo, la información para el paciente propuesta, el CI, el manual del investigador, la información de seguridad disponible y cualquier otro documento pertinente. En la autorización por escrito deberán identificarse todos los documentos revisados mediante su nombre y versión.

El investigador tendrá que remitir al CEIC todas las enmiendas al protocolo y las modificaciones del CI posteriores y, cuando sea necesario, obtener la autorización del CEIC. El investigador tendrá que notificar al CEIC las reacciones adversas a medicamentos intensas que se produzcan en el centro.

### **12.4. Enmiendas al protocolo**

El promotor comunicará al investigador cualquier enmienda al protocolo del ensayo que parezca pertinente conforme avance el ensayo. Asimismo, el promotor garantizará la presentación de las enmiendas a las autoridades sanitarias y el CEIC.

Estas enmiendas al protocolo serán objeto del mismo proceso de revisión y aprobación que el protocolo original de conformidad con la normativa local. Enmiendas a las autoridades sanitarias y el CEIC. Estas enmiendas al protocolo serán objeto del mismo proceso de revisión y aprobación que el protocolo original de conformidad con la normativa local.

### **13. UBICACIÓN DEL ESTUDIO Y LUGAR DE REALIZACIÓN**

Este estudio se realizará en el Servei d'Esports de la Universitat Jaume I, donde se encuentra el investigador principal.

### **14. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las posibles limitaciones del presente estudio son las siguientes:

- Veracidad de los datos, ya que se trata de un estudio con un componente subjetivo muy importante.
- Tamaño de la muestra, que aunque será suficiente para el estudio piloto, puede carecer de la potencia estadística necesaria para obtener resultados significativos.
- Posible falta de recursos o agotamiento de los mismos al tratarse de un estudio autofinanciable.



## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamsen L, Midtgaard J, Rorth M, Borregaard N, Andersen C, Quist M, et al. Feasibility, physical capacity, and health benefits of a multidimensional exercise program for cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2003 Nov;11(11):707–16.
2. Andersen BL. Psychological interventions for cancer patients to enhance the quality of life. *J Consult Clin Psychol*. 1992 Aug;60(4):552–68.
3. Blesch KS, Paice JA, Wickham R, Harte N, Schnoor DK, Purl S, et al. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1991 Feb;18(1):81–7.
4. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):743–53.
5. Courneya KS, Friedenreich CM. Determinants of exercise during colorectal cancer treatment: an application of the theory of planned behavior. *Oncol Nurs Forum*. 1997 Dec;24(10):1715–23.
6. Courneya KS, Friedenreich CM, Sela RA, Quinney HA, Rhodes RE, Handman M. The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: physical fitness and quality of life outcomes. *Psychooncology*. 2003 Jun;12(4):357–74.
7. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol*. 2003 May 1;21(9):1660–8.
8. Dimeo F, Rumberger BG, Keul J. Aerobic exercise as therapy for cancer fatigue. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Apr;30(4):475–8.
9. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, Kanz L, Mertelsmann R. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer*. 1997 May 1;79(9):1717–22.

10. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, Wanjura T, Böning D, Thiel E. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2003 Oct;11(10):623–8.
11. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1989 Jan 7;7(7):959.
12. Dunn AL, Garcia ME, Marcus BH, Kampert JB, Kohl HW, Blair SN. Six-month physical activity and fitness changes in Project Active, a randomized trial. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Jul;30(7):1076–83.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 2015;136(5): 359–386.
14. Ganz PA, Lee JJ, Siau J. Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer. *Cancer*. 1991 Jun 15;67(12):3131–5.
15. Graydon JE. Women with breast cancer: their quality of life following a course of radiation therapy. *J Adv Nurs*. 1994 Apr;19(4):617–22.
16. Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Group support interventions for women with breast cancer: who benefits from what? *Health Psychol*. 2000 Mar;19(2):107–14.
17. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc*. 1980;12(3):175–81.
18. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *Br J Nutr*. 1978 Nov;40(3):497–504.
19. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term effects of varying intensities and formats of physical activity on participation rates, fitness, and lipoproteins in men and women aged 50 to 65 years. *Circulation*. 1995 May 15;91(10):2596–604.
20. Knobf MT. Symptoms and rehabilitation needs of patients with early stage breast cancer during primary therapy. *Cancer*. 1990 Sep 15;66(6 Suppl):1392–401.
21. MacVicar MG, Winningham ML, Nickel JL. Effects of aerobic interval training on cancer patients' functional capacity. *Nurs Res*. 1989 Dec;38(6):348–51.

22. Mathews JNS, Altman DG, Campbell MJ. Analysis of serial measurements in medical research. *British Medical Journal*. 1990 Apr;19(4): 230-235.
23. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1994 Jun;21(5):899–907; discussion 908.
24. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984 May 1;53(9):2002–7.
25. Padilla GV, Presant C, Grant MM, Metter G, Lipsett J, Heide F. Quality of life index for patients with cancer. *Res Nurs Health*. 1983 Sep;6(3):117–26.
26. Pickett M, Mock V, Ropka ME, Cameron L, Coleman M, Podewils L. Adherence to moderate-intensity exercise during breast cancer therapy. *Cancer Pract*. 2002 Dec;10(6):284–92.
27. Schwartz AL, Mori M, Gao R, Nail LM, King ME. Exercise reduces daily fatigue in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 May;33(5):718–23.
28. Shephard RJ. Exercise in the Prevention and Treatment of Cancer. *Sports Medicine*. 1993 Apr 1;15(4):258–80.
29. Smets EMA, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, Haes J de. Fatigue in cancer patients. *British Journal of Cancer*. 1993 Aug 1;68(2):220–4.
30. Weiderpass E. Lifestyle and cancer risk. *J Prev Med Public Health*. 2010;43(6):459–471.
31. Winningham ML, MacVicar MG, Bondoc M, Anderson JI, Minton JP. Effect of aerobic exercise on body weight and composition in patients with breast cancer on adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1989 Oct;16(5):683–9.
32. Winningham ML, MacVicar MG. The effect of aerobic exercise on patient reports of nausea. *Oncol Nurs Forum*. 1988 Aug;15(4):447–50.
33. Young-McCaughan S, Sexton DL. A retrospective investigation of the relationship between aerobic exercise and quality of life in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1991 Jun;18(4):751–7.

## 16. ANEXO A: CUESTIONARIO FACT-G

**FACT-G (Version 4)**

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

| <b><u>PHYSICAL WELL-BEING</u></b> |   | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|-----------------------------------|---|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GP1                               | I have a lack of energy .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP2                               | I have nausea .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP3                               | Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family ..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP4                               | I have pain .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP5                               | I am bothered by side effects of treatment .....                                      | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP6                               | I feel ill .....  | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GP7                               | I am forced to spend time in bed .....  | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

| <b><u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u></b> |   | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|--|---|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GS1                                    | I feel close to my friends .....  | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS2                                    | I get emotional support from my family .....  | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS3                                    | I get support from my friends .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS4                                    | My family has accepted my illness .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS5                                    | I am satisfied with family communication about my illness .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GS6                                    | I feel close to my partner (or the person who is my main support) .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| Q1                                     | <i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i> |                       |                         |                       |                        |                      |
| GS7                                    | I am satisfied with my sex life .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

**FACT-G (Version 4)**

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

| <b><u>EMOTIONAL WELL-BEING</u></b> |  | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|------------------------------------|--|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GE1                                | I feel sad .....   | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE2                                | I am satisfied with how I am coping with my illness..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE3                                | I am losing hope in the fight against my illness.....    | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE4                                | I feel nervous.....                                      | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE5                                | I worry about dying.....                                 | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GE6                                | I worry that my condition will get worse .....           | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

| <b><u>FUNCTIONAL WELL-BEING</u></b> |   | <b>Not<br/>at all</b> | <b>A little<br/>bit</b> | <b>Some-<br/>what</b> | <b>Quite<br/>a bit</b> | <b>Very<br/>much</b> |
|-------------------------------------|---|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|
| GF1                                 | I am able to work (include work at home) .....          | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF2                                 | My work (include work at home) is fulfilling.....       | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF3                                 | I am able to enjoy life.....                            | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF4                                 | I have accepted my illness.....                         | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF5                                 | I am sleeping well .....                                | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF6                                 | I am enjoying the things I usually do for fun .....     | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |
| GF7                                 | I am content with the quality of my life right now..... | 0                     | 1                       | 2                     | 3                      | 4                    |

**17. ANEXO B: ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON**

| Weight | Clinical condition  |
|--------|---|
| 1      | Myocardial infarct<br>Congestive cardiac insufficiency<br>Peripheral vascular disease<br>Dementia<br>Cerebrovascular disease<br>Chronic pulmonary disease<br>Conjunctive tissue disease<br>Slight diabetes, without complications<br>Ulcers<br>Chronic diseases of the liver or cirrhosis |
| 2      | Hemiplegia<br>Moderate or severe kidney disease<br>Diabetes with complications<br>Tumors<br>Leukemia<br>Lymphoma  |
| 3      | Moderate or severe liver disease  |
| 6      | Malignant tumor, metastasis<br>Aids   |

**18. ANEXO C: ESCALA FUNCIONAL DE KARNOFSKY/ECOG**

| ESCALA DE KARNOFSKY |   |
|---------------------|---|
| %                   | <i>Capacidad Funcional</i>  |
| 100                 | El paciente no se queja y está sin evidencia de enfermedad  |
| 90                  | Tiene signos/síntomas de enfermedad leves, pero es capaz de realizar sus actividades normales                 |
| 80                  | Presenta algunos signos/síntomas de enfermedad y requiere algo de esfuerzo para realizar actividades normales |
| 70                  | Es capaz de cuidar de si mismo, pero no es capaz de hacer sus actividades normales o trabajo activo           |
| 60                  | Es capaz de cuidar de si mismo, pero requiere ayuda ocasional   |
| 50                  | Requiere cuidados médicos y mucha ayuda para el cuidado de si mismo   |
| 40                  | Está incapacitado y requiere ayuda y cuidados especiales  |
| 30                  | Está severamente incapacitado y está indicada la hospitalización. No hay riesgo de muerte inminente           |
| 20                  | Está muy enfermo y precisa hospitalización y respiración asistida   |
| 10                  | Está moribundo con evolución del proceso rápidamente fatal  |
| 0                   | Muerte  |

**E.C.O.G.**

|   |   |
|---|---|
| 0 | Asintomático. Totalmente activo.  |
| 1 | Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario   |
| 2 | Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto. |
| 3 | Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto.                          |
| 4 | Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto.   |
| 5 | Muerto  |

## AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi tutor José Antonio Lluca Abella y a todos los coinvestigadores que han formado parte del estudio, ya que sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar este proyecto.*

*A mis padres y a mi hermana, por ser un apoyo constante y porque sin ellos no hubiese llegado hasta aquí.*

*Y en especial a David, por ser un todo un referente para mí y por enseñarme que lo imposible sólo tarda un poco más.*